



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 9/70	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/19162 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Juli 1995 (20.07.95)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/00032</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 5. Januar 1995 (05.01.95)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: P 44 00 770.1 13. Januar 1994 (13.01.94) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO. KG [DE/DE]; Irlicher Strasse 55, D-56567 Neuwied (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MECONI, Reinhold [DE/DE]; Alemannenstrasse 42, D-56567 Neuwied (DE). SEIBERTZ, Frank [DE/DE]; Bergstrasse 7, D-53557 Bag Hönningen/Ariendorf (DE).</p> <p>(74) Anwalt: FLACCUS, Rolf-Dieter; Sperlingsweg 32, D-50389 Wesseling (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, SI, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
<p>(54) Title: ESTRADIOL PENETRATION INTENSIFIER FOR TRANSDERMAL ADMINISTRATION</p> <p>(54) Bezeichnung: ESTRADIOL-PENETRATIONSVERSTÄRKER ZUR TRANSDERMALEN VERABREICHUNG</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A dressing containing an active agent for the controlled delivery of estradiol or its pharmaceutically acceptable derivatives alone or in combination with gestagens from a backing layer, a reservoir containing active agent secured thereto made using adhesives and at least one penetration intensifier and a removable protective layer is distinguished in that the penetration intensifier is selected from carboxylic acid-based substances.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Ein wirkstoffhaltiges Pflaster zur kontrollierten Abgabe von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten allein oder in Kombination mit Gestagenen aus einer Rückschicht, einem damit verbundenen wirkstoffhaltigen Reservoir, das unter Verwendung von Haftklebern und mindestens einem Penetrationsverstärker hergestellt ist, und einer wiederablösbaren Schutzschicht, ist dadurch gekennzeichnet, daß der Penetrationsverstärker aus Substanzen auf Basis von Carbonsäuren ausgewählt ist.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauritanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Estradiol-penetrationsverstärker zur transdermalen Verabreichung

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft ein wirkstoffhaltiges Pflaster zur kontrollierten Abgabe von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten alleine oder in Kombination mit Gestagenen an die menschliche oder tierische Haut unter Verwendung von Haftklebern und mindestens einem Penetrationsverstärker, seine Verwendung und ein Verfahren zu seiner Herstellung.

Oestrogenhaltige Pflaster sind bereits bekannt. Sie weisen jedoch die Nachteile auf, daß sie entweder Ethanol enthalten oder die potentielle Gefahr besitzen, daß der Wirkstoff im Laufe der Zeit rekristallisiert oder daß sie Estradiol nicht in einer für eine Therapie ausreichenden Menge freisetzen.

Aus der DE-OS 32 05 258 und der EP 0 285 563 ist bekannt, Estradiol und Ethanol gleichzeitig in einer Pflasterformulierung zu verabreichen. Die Herstellung dieses Pflasters ist jedoch sehr aufwendig und der Tragekomfort nach Applikation aufgrund der fehlenden Flexibilität gering.

Die EP 0 285 563 beschreibt ein transdermales therapeutisches System für die kombinierte Applikation von Oestrogenen und Gestagenen. Das Reservoir enthält die Wirkstoffformulierung, gegebenenfalls eine Membran sowie Ethanol als perkutanes absorptionsverbesserndes Mittel. Die Freisetzung des Wirkstoffes wird dabei hauptsächlich von der Membran gesteuert. Der Kleber hat bei dem dort beschriebenen Pflaster lediglich die Funktion, das Pflaster auf der Haut zu befestigen. Daß er einen Beitrag zur Steuerung der Wirkstofffreisetzung zu leisten vermag, ist nicht seine Hauptaufgabe, sondern

- 2 -

lediglich ein - möglicherweise sogar unerwünschter - Nebeneffekt. Es handelt sich hierbei um ein sogenanntes "Beutelpflaster", da sich die Wirkstoffzubereitung in einem Beutel, bestehend aus undurchlässiger Rückschicht und Membran mit Kleberschicht befindet. Infolge seines komplizierten Aufbaues ist die Herstellung des Pflasters sehr aufwendig, da die Einzelkomponenten separat hergestellt und dann in einem weiteren Arbeitsgang zu einem Pflaster zusammengefügt werden müssen.

Die EP 0 275 716 beschreibt ein zweischichtiges transdermales System zur simultanen Verabreichung von einem oder mehreren Oestrogenen, die in der Polymerschicht gelöst oder mikrodispergiert sind. Die Haftschicht enthält dabei außer den Wirkstoffen Substanzen, die die transdermale Absorption verbessern. Polymer- und Haftschicht können aus Polyacrylaten, Silikonen oder Polyisobutylenen bestehen.

In der EP 0 072 251 ist eine flexible, flüssigkeitsabsorbierende, medikamentöse Bandage beschrieben. Das an der flexiblen Rückschicht befestigte Substrat besteht aus einer hydrophilen Matrix auf der Basis von hydrophilen hochmolekularen Polysacchariden und/oder Polyacrylsäure, Polyacrylamid, Ethylen-Vinylacetat-Copolymeren und anderen Polymeren sowie einer flüssigen Phase auf der Basis einer Lösung oder Emulsion aus Kohlehydrat, Proteinen und mehrwertigen Alkoholen sowie verschiedenen Wirkstoffen, u.a. auch Hormonen. Wesentliches Merkmal dieser Erfindung ist der feuchtigkeitsabsorbierende Kleber.

Die EP 0 328 806 beschreibt ein membranfreies, transdermales therapeutisches System, dessen Matrix aus einem Polyacrylatkleber, einem Lösemittel, einem Polyoxyethylenester als Penetrationsverbesserer und Oestrogen, dessen Derivaten und Kombinationen davon besteht.

- 3 -

In der WO 87/07 138 ist ein Estradiol-Pflaster auf der Basis einer Rückschicht, einer den Wirkstoff enthaltenden Matrix und einem Haftkleber, der mit einer wiederablösbaren Schutzschicht abgedeckt ist, beschrieben. Die Herstellung von Matrix und Haftkleber erfolgen in technologisch sehr aufwendigen Arbeitsvorgängen durch Homogenisieren, Entgasen, Beschichten, Trocknen und Vereinzeln. In einer Ausführungsform muß die Rückschicht sogar mit einem Haftkleber beschichtet werden, was einen weiteren Arbeitsgang bedingt. Das Zusammenfügen der einzelnen Teile erfolgt in einem separaten Arbeitsgang. Die Herstellung des Pflasters ist also insgesamt sehr aufwendig und kompliziert.

Aus der US-PS 4 624 665 sind Systeme bekannt, die im Reservoir den Wirkstoff in mikroverkapselter Form enthalten. Das Reservoir ist eingebettet zwischen Rückschicht und einer Membran. Der äußere Rand des Systems ist mit einem Haftkleber ausgerüstet. Der Aufbau und die Herstellung dieses Systems ist sehr kompliziert, da der Wirkstoff mikroverkapselt und in einer flüssigen Phase homogen verteilt werden muß, die dann in weiteren Arbeitsgängen zwischen Rückschicht und Membran eingebettet wird. Zusätzlich muß das System dann mit einem klebenden Rand versehen und mit einer Schutzschicht abgedeckt werden.

Es sind weiterhin aus der EP 0 186 019 Wirkstoffpflaster bekannt, bei denen einer Kautschuk-Klebharmasse in Wasser quellbare Polymere zugesetzt sind und aus denen Estradiol freigesetzt werden kann. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die Freisetzung von Estradiol aus diesen Wirkstoffpflastern viel zu gering ist und nicht den therapeutischen Erfordernissen entspricht.

- 4 -

In der DE-OS 20 06 969 ist ein Pflaster oder ein Haftverband mit Systemwirkung beschrieben, bei dem empfängnisverhütende Substanzen in die Klebstoffkomponente oder den Klebstofffilm eingearbeitet wird. Der Klebstofffilm kann aus einem Acrylat bestehen.

Die DE-OS 39 33 460 beschreibt ein oestrogenhaltiges Wirkstoffpflaster auf der Basis von Homo- und/oder Copolymeren mit mindestens einem Derivat der Acryl- oder mit Methacrylsäure in Kombination mit in Wasser quellbaren Substanzen.

In der EP 0 430 491 ist ein transdermales therapeutisches System beschrieben, das die Penetration von Estradiol verstärkende Bestandteile enthält. Dazu gehören ungesättigte Fettsäuren, deren Alkylester und Glycerin bzw. Alkandiole, wie z.B. Propandiol. Diese Formulierung hat jedoch die Nachteile, daß die ungesättigten Fettsäuren oxidationsempfindlich sind und somit einer chemischen Veränderung unterliegen und außerdem Propandiol während des Trocknungsvorganges unkontrolliert verdampft und deshalb ein wirkstoffhaltiges Pflaster mit der geforderten konstanten Zusammensetzung nicht herzustellen ist.

Auch das in der EP 0 371 496 beschriebene transdermale System besitzt den Nachteil, daß es als Penetrationsverstärker Ölsäure enthält, die oxidationsempfindlich ist und auf diese Weise kein stabiles System herzustellen erlaubt, dessen Eigenschaften sich während der Lagerung nicht verändern.

Die EP 0 569 338 beschreibt ein Pflaster für die transdermale Verabreichung von Estradiol unter Verwendung von Penetrationsverstärkern. Dazu gehören gesättigte und ungesättigte Fettsäuren sowie Propylenglycol. Die ungesättigten Fettsäuren haben den Nachteil, daß sie oxidationsempfindlich sind und Propylenglycol während des Trocknungsvorganges in

- 5 -

unkontrollierter Weise verdampft. Deshalb ist ein estradiolhaltiges Pflaster mit der erforderlichen konstanten Zusammensetzung, die sich auch während der Lagerung nicht verändert, nicht herzustellen.

Es hat sich außerdem gezeigt, daß haftklebende transdermale therapeutische Matrix-Systeme, die den Wirkstoff teilweise oder vollständig gelöst enthalten, Estradiol nicht in der Menge freisetzen, die für eine Therapie erforderlich ist. Es ist versucht worden, diesen Nachteil dadurch zu beheben, daß man die Fläche der Wirkstoffpflaster vergrößert hat. Das hat jedoch die Konsequenz, daß sich die Pflaster während der Applikationszeit teilweise ablösen. Dadurch ist der für die Therapie erforderliche vollflächige Kontakt zur Haut nicht mehr gewährleistet und die durch die Haut penetrierende Wirkstoffmenge schwankt in unzulässiger Weise. Eine Therapie mit einer konstanten Wirkstoffgabe ist so nicht zu gewährleisten.

Es ist somit Aufgabe der Erfindung, die oben angeführten Nachteile zu vermeiden und ein oestrogenhaltiges Pflaster zur Verfügung zu stellen, das den Wirkstoff in ausreichender Menge freisetzt und den Nachteil einer unakzeptablen Pflastergröße vermeidet.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß die Aufgabe gelöst wird durch ein wirkstoffhaltiges Pflaster zur kontrollierten Abgabe von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten allein oder in Kombination mit Gestagenen, bestehend aus einer Rückschicht, einem damit verbundenen wirkstoffhaltigen Reservoir, das unter Verwendung von Haftklebern hergestellt ist, und einer wiederablösbaren Schutzschicht, wobei der Haftkleber mindestens einen Penetrationsverstärker aus der Gruppe von Substanzen auf Basis Carbonsäuren enthält.

- 6 -

Zu den Substanzen auf Basis Carbonsäuren gehören Glycolsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, Weinsäure, Citronensäure, Mandelsäure, 2-Hydroxyzimtsäure, 3-Hydroxyzimtsäure, trans-4-Methoxyzimtsäure, 2-Hydroxyoctansäure, Tropasäure, Gallussäure, Shikimisäure, Benzilsäure, Benzol-1,2,4-tricarbonsäure, Dimethyl-3-oxoglutarat, 3-Methyl-2-oxo-valeriansäure, 4-Methyl-2-oxo-valeriansäure, 2-Oxoglutarsäure, Brenztraubensäure, 4-Aminobuttersäure, 6-Aminohexansäure, 11-Aminoundecansäure, Asparaginsäure, 2-Aminobenzoessäure, 3-Aminobenzoessäure, 4-Aminobenzoessäure, 4-Amino-2-hydroxybenzoessäure, 3-Phenylpropionsäure, 2-Phenylbuttersäure, 4-Phenylbuttersäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, 3,3-Dimethylglutarsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, trans-2-Dodecendisäure, Tridecandisäure, Tetradecandisäure, Pentadecandisäure, Diglycolsäure, Piperidin-4-carbonsäure, Pyrazin-2-carbonsäure, Pyrazin-2,3-dicarbonsäure, Pyridin-2-carbonsäure und Nicotinsäure, Pimelinsäuremonomethylester, Malonsäurediamid, Adipinsäurediamid, Bernsteinsäurediamid, Pyrazin-2-carbonsäureamid.

Der Anteil an Penetrationsverstärkern auf Basis von Carbonsäuren beträgt 0,01 - 20 Gew.-%.

In einer Ausführungsform können Bestandteile des estradiolhaltigen Haftklebers Polymere sein, die ausgewählt sind aus der Gruppe der Styrol-Butadien-Styrol-Blockcopolymere, Styrol-Isopren-Styrol-Blockcopolymere, Styrol-Ethylen-Butylen-Styrol-Blockcopolymere, Polyisobutylene, Ethylen-Vinylacetat-Copolymere, Polyvinylpyrrolidon, Cellulosederivate, Polycaprolactame, Polycaprolactone, Ethylen-Ethylacrylat-Copolymer, Polyvinylether, Polyvinylacetale, Polyvinylacetate, Butyl-Kautschuke, Acrylnitril-Butadien-Copolymere, Polyethylenglycole und Polymere auf der Basis von Acrylsäure- und Methacrylsäurederivaten. Diese Polymere sind in einer

- 7 -

Konzentration von mindestens 6 Gew-% in der estradiolhaltigen Klebmasse enthalten.

Das Wirkstoffpflaster kann klebrigmachende Harze in einer Konzentration von 5 - 94 Gew.-% enthalten. Diese sind dem Fachmann bekannt und in der US 5 126 144 beschrieben.

Das Wirkstoffpflaster enthält im Reservoir Estradiol oder seine pharmazeutisch unbedenklichen Derivate allein oder in Kombination mit Gestagenen in einer Konzentration von insgesamt 2 - 15 Gew.-%, und zwar in einem molaren Verhältnis von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten zu Gestagenen von 1 : 1 bis 1 : 10.

Das estradiolhaltige Reservoir kann mindestens einen Hilfsstoff aus der Gruppe enthalten, welche Farbstoffe, Füllstoffe, Alterungsschutzmittel, Weichmacher und Antioxidantien umfaßt. Diese Hilfsstoffe sind dem Fachmann bekannt und beispielsweise in der DE 37 43 946 beschrieben. Das estradiolhaltige Reservoir enthält üblicherweise Hilfsstoffe in einem Anteil von bis zu 5 Gew.-%.

Das Wirkstoffpflaster kann aus einer einzigen oder mehreren Schichten bestehen. Die Dicke des wirkstoffhaltigen Reservoirs kann 0,02 - 1,0 mm betragen.

Die Materialien für die undurchlässige Rückschicht und die wiederablösbare Schutzschicht sind dem Fachmann ebenso bekannt (z.B. DE 38 43 239).

Das estradiolhaltige Reservoir kann aus Lösung, aus Dispersion oder auch aus der Schmelze erzeugt werden.

Ferner kann das Reservoir aus mehreren Schichten bestehen.

Für den Fall, daß das Reservoir keine ausreichende Eigenklebrigkeit zur Haut aufweist, kann dieses mit einer Haftkleberschicht oder mit einem haftklebenden Rand versehen werden. Auf diese Weise ist gewährleistet, daß das transdermale Pflaster über den gesamten Applikationszeitraum auf der Haut haftet.

Ein besonders bevorzugter Aufbau des transdermalen estradiolhaltigen Pflasters ist das Matrixsystem, bei dem bekanntlich die Matrix die Steuerung für die Wirkstofffreisetzung übernimmt und diese dem \sqrt{t} -Gesetz nach Higuchi gehorcht. Das bedeutet jedoch nicht, daß nicht in besonderen Fällen auch das Membran-System angezeigt ist. Hierbei ist zwischen Reservoir und Haftkleberschicht eine die Wirkstofffreisetzung steuernde Membran angebracht.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1:

- 66,7 g Triethylenglycolester von hydrierten Kolophonium (Staybelite Ester 3E/Fa. Hercules)
- 8,9 g Glycerinester von hydriertem Kolophonium (Staybelite Ester 10 E/Fa. Hercules),
- 8,9 g Ethylcellulose und
- 1 g Butylhydroxianisol werden bei 165 °C ca. 1 1/2 Stunden durch Rühren homogenisiert.
Anschließend werden
- 10,0 g DL-Äpfelsäure zugegeben und ca. 2 Stunden gerührt. Danach werden
- 2,5 g Estradiol zugegeben und nochmals 2 Stunden bei 165 °C gerührt.

Die so erhaltene wirkstoffhaltige Klebmasse wird mit einer Hotmelt-Beschichtungsanlage (Düsenauftragssystem) so auf

- 9 -

eine wiederablösbare Schutzschicht (Hostaphan RN 100 einseitig mit Silikon beschichtet - Fa. Kalle) beschichtet, daß ein wirkstoffhaltiges Reservoir mit einem Flächengewicht von 80 g/m² resultiert. Auf dieses Reservoir wird die undurchlässige Rückschicht (Polyesterfolie, 15 µm dick) aufkaschiert. Anschließend werden 16 cm² große Wirkstoffpflaster gestanzt.

Analytik:

- Die Wirkstofffreisetzung der 16 cm² großen transdermalen Pflaster wird nach der in der USP XXII beschriebenen Rotating bottle-Methode in 0,9%iger Kochsalzlösung bei 37 °C bestimmt.
- Zur Messung der Mäusehautpenetration wird die Haut von haarlosen Mäusen in die Franz-Zelle eingespannt. Auf die Haut wird ein estradiolhaltiges Pflaster mit einer Fläche von 2,54 cm² aufgeklebt und die Wirkstofffreisetzung bei 37 °C (Akzeptormedium: 0,9%ige Kochsalzlösung) gemessen (Literatur: Umesh V. Banakar Pharmaceutical dissolution testing (1. Auflage - 1991)).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Analysenergebnisse

Bsp.	Estradiolgehalt µg/16 cm ²	in vitro-Freisetzung µg/16 cm ² . 4 Std.	Meerschweinchenhautpenetration µg/16 cm ² . 24 Std.
1	2120	367	114
nach DE 39 33 460	3200	1080	96

* 48 Std.-Wert minus 24 Std.-Wert

- 10 -

Wie die Tabelle zeigt, erhält man eine deutlich bessere Penetration durch die Mäusehaut, wie das Vergleichsbeispiel nach DE 39 33 460 unter Beweis stellt.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Wirkstoffhaltiges Pflaster zur kontrollierten Abgabe von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten allein oder in Kombination mit Gestagenen aus einer Rückschicht, einem damit verbundenen wirkstoffhaltigen Reservoir, das unter Verwendung von Haftklebern und mindestens einem Penetrationsverstärker hergestellt ist und einer wiederablösbaren Schutzschicht, dadurch gekennzeichnet, daß der Penetrationsverstärker aus der Gruppe von Substanzen auf Basis von Carbonsäuren, bestehend aus Glycolsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, Weinsäure, Citronensäure, Mandelsäure, 2-Hydroxyzimtsäure, 3-Hydroxyzimtsäure, trans-4-Methoxyzimtsäure, 2-Hydroxyoctansäure, Tropasäure, Gallussäure, Shikimisäure, Benzilsäure, Benzol-1,2,4-tricarbonsäure, Dimethyl-3-oxoglutarat, 3-Methyl-2-oxo-valeriansäure, 4-Methyl-2-oxo-valeriansäure, 2-Oxoglutarsäure, Brenztraubensäure, 4-Aminobuttersäure, 6-Aminohexansäure, 11-Aminoundecansäure, Asparaginsäure, 2-Aminobenzoessäure, 3-Aminobenzoessäure, 4-Aminobenzoessäure, 4-Amino-2-hydroxybenzoessäure, 3-Phenylpropionsäure, 2-Phenylbuttersäure, 4-Phenylbuttersäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, 3,3-Dimethylglutarsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Azelainsäure, Sebacinsäure, trans-2-Dodecendisäure, Tridecendisäure, Tetradecendisäure, Pentadecendisäure, Diglycolsäure, Piperidin-4-carbonsäure, Pyrazin-2-carbonsäure, Pyrazin-2,3-dicarbonsäure, Pyridin-2-carbonsäure und Nicotinsäure, Pimelinsäuremonomethylester, Malonsäurediamid, Adipinsäurediamid, Pyrazin-2-carbonsäureamid, Bernsteinsäurediamid ausgewählt ist.

- 12 -

2. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir Penetrationsverstärker in einer Konzentration von 0,01 - 20 Gew.% enthält.
3. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber Polymere in einer Konzentration von mindestens 6 Gew.% enthält.
4. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftkleber klebrigmachende Harze in einer Konzentration von 5 - 94 Gew.% enthält.
5. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir Wirkstoff in einer Konzentration von insgesamt 2 - 15 Gew.% enthält.
6. Wirkstoffpflaster nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei einer kombinierten Verabreichung das molare Verhältnis von Estradiol oder seinen pharmazeutisch unbedenklichen Derivaten und Gestagenen 1 : 1 bis 1 : 10 ist.
7. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir bis zu 5 Gew.-% Hilfsstoffe aus der Gruppe, bestehend aus Farbstoffen, Füllstoffen, Alterungsschutzmitteln und Weichmachern mit Antioxidantien enthält.
8. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir aus mehreren Schichten gebildet ist.
9. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Dicke des Reservoirs im Bereich von 0,02 - 1,0 mm liegt.

- 13 -

10. Wirkstoffpflaster nach einem der Ansprüche 1 - 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir im Falle unzureichender Eigenklebrigkeit zur Haut mit einer zusätzlichen haftklebenden Schicht oder einem haftklebenden Rand versehen ist.
11. Verfahren zur Herstellung eines wirkstoffhaltigen Pflasters nach einem der Ansprüche 1 - 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Reservoir aus Lösung, Dispersion oder Schmelze gebildet wird.
12. Verwendung des Wirkstoffpflasters nach einem der Ansprüche 1 - 11 zur Herstellung eines Arzneimittels für therapeutische Zwecke in der Human- und Veterinärmedizin.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. 1 Application No

PCT/EP 95/00032

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9419 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A14, AN 94-156550 & JP,A,06 100 439 (SEKISUI CHEM. IND. CO. LTD), 12 April 1994 see abstract ---	1
X	EP,A,0 364 211 (SEKISUI KAGAKU KOGYO K.K.) 18 April 1990	1-5,9,12
Y	see page 4, line 54 - page 5, line 7 see page 7 - page 8; examples 7-9,11 see claims 7-10 ---	6,7
Y	WO,A,92 07589 (ALZA CORPORATION) 14 May 1992 see page 17; example 3 ---	6
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 May 1995

Date of mailing of the international search report

14. 06. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
T'd. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internas J Application No
PCT/EP 95/00032

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 483 370 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO. INC.) 6 May 1992 see page 12; example 24 ---	7
A	DE,A,42 23 360 (LTS LOHMANN THERAPIE SYSTEME GMBH & CO KG) 8 April 1993 see column 6; example 3 ---	1
A	US,A,4 732 892 (PRAMOD P. S. ET AL) 22 March 1988 see claims 2,3 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interns J Application No

PCT/EP 95/00032

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-364211	18-04-90	JP-A- 2196714	03-08-90
		JP-A- 2233617	17-09-90
		JP-A- 3017018	25-01-91
		JP-A- 3044326	26-02-91
		JP-A- 3044327	26-02-91
		JP-A- 2102656	16-04-90
		AU-B- 628866	24-09-92
		AU-A- 4268089	26-04-90
		CA-A- 2000401	11-04-90
		DE-D- 68920109	02-02-95
		DE-T- 68920109	11-05-95
		US-A- 5200190	06-04-93
WO-A-9207589	14-05-92	US-A- 5122382	16-06-92
		AU-A- 9041991	26-05-92
		CA-A- 2088778	30-04-92
		EP-A- 0577602	12-01-94
		JP-T- 6502429	17-03-94
		US-A- 5320850	14-06-94
		US-A- 5314694	24-05-94
		US-A- 5198223	30-03-93
EP-A-483370	06-05-92	DE-D- 69108512	04-05-95
		AT-T- 120368	15-04-95
		AU-B- 633733	04-02-93
		AU-A- 7780091	10-12-91
		CA-A- 2066249	18-11-91
		WO-A- 9117752	28-11-91
		US-A- 5248676	28-09-93
DE-A-4223360	08-04-93	AU-B- 4565093	14-02-94
		CA-A- 2139929	03-02-94
		WO-A- 9402151	03-02-94
		EP-A- 0650359	03-05-95
		FI-A- 950165	13-01-95
		NO-A- 950047	05-01-95
		SI-A- 9300387	31-03-94
US-A-4732892	22-03-88	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. les Aktenzeichen

PCT/EP 95/00032

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DATABASE WPI Section Ch, Week 9419 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A14, AN 94-156550 & JP,A,06 100 439 (SEKISUI CHEM. IND. CO. LTD), 12.April 1994 siehe Zusammenfassung ---	1
X	EP,A,0 364 211 (SEKISUI KAGAKU KOGYO K.K.) 18.April 1990	1-5,9,12
Y	siehe Seite 4, Zeile 54 - Seite 5, Zeile 7 siehe Seite 7 - Seite 8; Beispiele 7-9,11 siehe Ansprüche 7-10 ---	6,7
Y	WO,A,92 07589 (ALZA CORPORATION) 14.Mai 1992 siehe Seite 17; Beispiel 3 ---	6
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31.Mai 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14.06.95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Boulois, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen
PCT/EP 95/00032

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 483 370 (HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO. INC.) 6.Mai 1992 siehe Seite 12; Beispiel 24 ---	7
A	DE,A,42 23 360 (LTS LOHMANN THERAPIE SYSTEME GMBH & CO KG) 8.April 1993 siehe Spalte 6; Beispiel 3 ---	1
A	US,A,4 732 892 (PRAMOD P. S. ET AL) 22.März 1988 siehe Ansprüche 2,3 -----	1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internes Aktenzeichen
PCT/EP 95/00032

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-364211	18-04-90	JP-A- 2196714	03-08-90
		JP-A- 2233617	17-09-90
		JP-A- 3017018	25-01-91
		JP-A- 3044326	26-02-91
		JP-A- 3044327	26-02-91
		JP-A- 2102656	16-04-90
		AU-B- 628866	24-09-92
		AU-A- 4268089	26-04-90
		CA-A- 2000401	11-04-90
		DE-D- 68920109	02-02-95
		DE-T- 68920109	11-05-95
		US-A- 5200190	06-04-93
WO-A-9207589	14-05-92	US-A- 5122382	16-06-92
		AU-A- 9041991	26-05-92
		CA-A- 2088778	30-04-92
		EP-A- 0577602	12-01-94
		JP-T- 6502429	17-03-94
		US-A- 5320850	14-06-94
		US-A- 5314694	24-05-94
		US-A- 5198223	30-03-93
EP-A-483370	06-05-92	DE-D- 69108512	04-05-95
		AT-T- 120368	15-04-95
		AU-B- 633733	04-02-93
		AU-A- 7780091	10-12-91
		CA-A- 2066249	18-11-91
		WO-A- 9117752	28-11-91
		US-A- 5248676	28-09-93
DE-A-4223360	08-04-93	AU-B- 4565093	14-02-94
		CA-A- 2139929	03-02-94
		WO-A- 9402151	03-02-94
		EP-A- 0650359	03-05-95
		FI-A- 950165	13-01-95
		NO-A- 950047	05-01-95
		SI-A- 9300387	31-03-94
US-A-4732892	22-03-88	KEINE	